

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 63-012964

(43)Date of publication of application : 20.01.1988

(51)Int.Cl.

G01N 35/02

(21)Application number : 61-156053

(71)Applicant : HITACHI LTD

(22)Date of filing : 04.07.1986

(72)Inventor : SAGUSA TOSHIYUKI

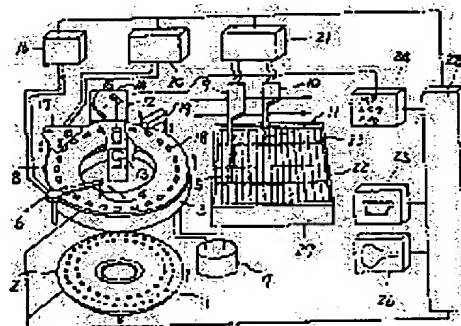
## (54) METHOD AND INSTRUMENT FOR AUTOMATIC DISCRETE ANALYSIS

## (57)Abstract:

PURPOSE: To save manpower for remeasurement by bringing a sample and reagents into reaction to obtain a measured value and retreat the sample automatically according to the defectiveness of the measurement results by a control device.

CONSTITUTION: The sample of a specimen vessel 1 of a sample table 2 is put into a reaction vessel 18 of a reaction table 8 by a pipetting mechanism 6. The reagents 22, 23 are put into the reaction vessel 18 and are brought into reaction with the sample. The

absorbancy of the sample is then measured by a spectroscope 12. The measurement operation is controlled by a controller 28. A systematic trouble (S) with which the measured values are continuously defective and a random trouble (R) with which the measured values are contingently defective are judged by the controller 28 at this time by the controller 28 and the cause thereof is indicated. The measurement conditions, etc., are corrected to the normal conditions, etc., and the measurement is made again in the case of the trouble (S). The sample is diluted with a diluent and the measurement is made again after the sample is diluted with a liquid diluent if, in the case of the trouble (R), the cause is, for example, the abnormally high activity of the sample. The sample is, therefore, automatically treated and the measurement is made again according to the cause of the defect of the measurement results. The time and manpower for the remeasurement treatment are thus saved.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

BEST AVAILABLE COPY

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-12964

⑬ Int.Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和63年(1988)1月20日

G 01 N 35/02

8506-2G

審査請求 未請求 発明の数 2 (全12頁)

⑮ 発明の名称 ディスクリット自動分析方法および分析装置

⑯ 特 願 昭61-156053

⑰ 出 願 昭61(1986)7月4日

⑱ 発 明 者 佐 草 寿 幸 茨城県勝田市市毛882番地 株式会社日立製作所那珂工場内

⑲ 出 願 人 株式会社日立製作所 東京都千代田区神田駿河台4丁目6番地

⑳ 代 理 人 弁理士 小川 勝男 外2名

明 細 書

1. 発明の名称

ディスクリット自動分析方法および分析装置

2. 特許請求の範囲

1. 試料容器から所定量の試料を反応容器に移し、上記反応容器内で試料と試薬を反応させ、反応液を測定すること、上記測定に照して分析装置の動作および測定データを制御装置によつて監視し、基準をはずれた測定値の原因を判別すること、上記原因に応じて当該試料の再処理を先の測定と同様条件で行うか試料を希釈して行うかを類別すること、上記試料容器から新たに試料を採取し、上記類別に従つて試料を処理し、再測定すること、を含むディスクリット自動分析方法。

2. 試料を収容した試料容器を吸入位置に位置づけるように動作する試料容器移送装置と、反応容器を試料添加位置、試薬添加位置および測定位置を通るように移送する反応容器移送装置と、分析装置の各部の動作を制御し、各試料の測定

結果に基づいて再処理の必要性を判別する制御装置と、上記制御装置の指示に基づいて上記反応容器移送装置上の特定の反応容器に希釈液を供給する希釈液供給装置と、当初の試料処理時には、上記吸入位置の試料容器から上記試料添加位置の反応容器へ試料を移す動作を行い、再処理時には、上記制御装置の指示に基づいて、上記吸入位置の試料容器から上記試料添加位置の反応容器へ試料を移す動作と、上記特定の反応容器から別の反応容器へ希釈液試料を移す動作とを、選択的に行うサンプリング装置と、を備えたことを特徴とするディスクリット自動分析装置。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、ディスクリット方式の分析動作を行う自動分析方法および自動分析装置に係り、特に1回の測定で正しい測定結果が得られない場合に用いるに好適な分析方法および分析装置に関する〔従来の技術〕

従来の自動分析装置では、測定結果が異常な場合に、異常であることを知らせるマークがデータアラームとして測定結果と共に出力させることが多い。

ディスクリットタイプの自動分析装置は、臨床検査用をはじめとして各種の試料に広く適用されている。ディスクリット分析装置におけるデータアラームに関する従来技術は、例えば、特開昭56-108941および特開昭60-196669に示されている。前者は、レート分析をする場合に検体毎に限界吸光度を設定し、測定値が正常かどうかを判定する方法を示している。また、後者は、免疫反応においてプロゾンの影響があるときに検体量を変更して再測定を行うことを示している。

〔発明が解決しようとする問題点〕

従来の自動分析装置では、各分析項目毎に必要な標準物質と管理用コントロール検体を測定することによつて、各項目毎の検査値を補正すると同時に装置と試薬及び標準物質などがチェックされる。

本発明の目的は、各試料の主たる測定の測定結果不良の原因に応じて当該試料の再処理を自動的に行うことができるディスクリット自動分析方法および分析装置を提供することにある。

〔問題点を解決するための手段〕

本発明の自動分析方法では、試料容器から所定量の試料を反応容器に移し、上記反応容器内で試料と試薬を反応させ、反応液を測定すること、上記測定に際して分析装置の動作および測定データを制御装置によつて監視し、基準をはずれた測定値の原因を判別すること、上記原因に応じて当該試料の再処理を先の測定と同様条件で行うか試料を希釈して行うかを類別すること、上記試料容器から新たに試料を採取し、上記類別に従つて試料を処理し、再測定すること、を含むことを特徴とする。

本発明の自動分析装置では、試料を収容した試料容器を吸入位置に位置づけるように動作する試料容器移送装置と、反応容器を試料添加位置、試薬添加位置および測定位置を通るように移送する

このチェックが全て良好であることを確認した後、初めて検体の検査が開始されるが、検体測定の途中においても、適当な間隔で管理用コントロール検体が測定され、装置及び試薬などが最初の良好な状態を保持し続けているかどうかをチェックされる。検体の検査結果の信頼性を失わせる現象をトラブルと称すると、この種のトラブルは主として分析装置の動作不良に基づくトラブルであり、システムチェックトラブルと呼称する。

これに対して、試料固有の原因に基づくトラブルおよび反応液状態や液流路系に起因する突発的なトラブルがあり、これらをランダムトラブルと呼称する。ランダムトラブルの中には、第1回目の測定のときより試料を希釈して再処理し測定しなければならないものがあり、オペレータが経験的に用手法で対処していた。そのため、再検査を必要とする試料数が全体のわずかに数%であるにもかかわらず、その再検査処理のため多大の時間と人手を要することが、現在の検査室の省力化を妨げる重大な要因となつている。

反応容器移送装置と、分析装置の各部の動作を制御し、各試料の測定結果に基づいて再処理の必要性を判別する制御装置と、上記制御装置の指示に基づいて上記反応容器移送装置上の特定の反応容器に希釈液を供給する希釈液供給装置と、当初の試料処理時には、上記吸入位置の試料容器から上記試料添加位置の反応容器へ試料を移す動作を行い、再処理時には、上記制御装置の指示に基づいて、上記吸入位置の試料容器から上記試料添加位置の反応容器へ試料を移す動作と、上記特定の反応容器から別の反応容器へ希釈液試料を移す動作とを、選択的に行うサンプリング装置と、を備えたことを特徴とする。

〔作用〕

検査結果の不良の原因は、次の2群のトラブルに大別できる。

(1) 装置、試薬、標準物質などに基づくトラブル  
一般的にある測定項目の結果が連続して不良になる場合で、換言すればシステムチェックトラブルと云える。

(2) システムチェックトラブルに含まれず、特定の検体の特定の項目の結果が突発的に不良となる場合で、換言すればランダムトラブルと言える。システムチェックトラブルは前述の測定開始前と測定途中のチェックを確実に行うことによつて防止できる。また自動装置、試薬及び標準物質などの技術的進歩によつて、オペレーターが前述のチェックを怠らない限りほとんど問題とならない。

検査室において問題となるのは(2)のランダムトラブルである。ランダムトラブルの内容を解析すると以下の(A)、(B)の2種に大別できる。

(A) 測光時の気泡や異物などによるボカ的異常、フイブリンなどの流路詰まりによるサンプリングミスなど、どちらかと言えば装置サイドのボカ的不具合によるトラブルである。

(B) 特定の検体の特定の項目が装置および試薬の適用範囲を越えるほど高濃度あるいは高活性である場合で、どちらかと言えば検体の特性によるトラブルである。

(H) 吸光度オーバー

(III) プロゾーン(抗原過剰)

自動分析装置によつて多項目の分析動作を実行する場合の例を、第1図のフローチャートを参照して説明する。

まず、第1次測定までは、従来と同様の方法で実行される。ステップ100では、分析に必要なすべての検体について、分析項目選択情報を入力する。ステップ101では、標準物質とコントロール試料を測定して、各分析項目のシステムチェックを行い、ステップ102ですべての分析項目においてシステムチェックトラブルがあるかどうか制御装置によつて判断される。トラブルがあれば、処理される(ステップ103)。トラブルがなければ、各検体の各項目について第1次測定が実行される(ステップ104、105)。

この第1次測定では、試料容器から所定量の試料を反応容器に移し、反応容器に試薬を添加して試料と試薬を反応させ、反応液に直接光を照射するか反応液をフローセルに導いて光を照射し光学

いずれにしてもこのようなランダムトラブルに関しては再検査して正しい結果を得ることが必要である。同一のランダムトラブルであっても、上述の(A)群と(B)群はこの再検査時の条件が全く異なる。すなわち(A)群のランダムトラブルはその検体のその項目について、1回目の検査と全く同じ条件で再検査するのみで充分である。一方(B)群のランダム誤差はその検体を適当に希釈してからその項目について再検査しなければならない。

上述の(A)群のデータアラームは、次のように5種類に分類できる。

(1) 試料不足、又は試料吸入不良

(II) 吸光度オーバー

(III) ノイズ

(IV) 直線性異常

(V) 試薬添加不良

また、(B)群のデータアラームは、次の3種類に分類できる。

(1) 反応限界オーバー(基質不足)

的に測定する。この1次測定に照して分析装置の動作および測定データをコンピュータを備えた制御装置によつてランダムトラブルを監視する。

第1次測定中にデータアラームが発生すれば(ステップ106)、再検(再処理)の必要なランダムトラブルを自動的に抽出し、これを前述の(A)群と(B)群に分別する。データアラームが発生しなくても、ステップ108で再送リミット外が判断される。

ステップ107では、ランダムトラブルが(A)群か(B)群か分類され、(A)群に属する場合は、第1次測定と同一の条件で再検測定する(ステップ109)。ステップ109の再検測定では、ランダムトラブルを生じた分析項目の試料を、そのトラブルの検知の都度第1次測定継続の途中に割り込ませて測定する。これに伴い該当試料を収容した試料容器は、サンプリング位置(ピペットノズルによる吸入位置)に位置づけられる。このような再検測定は、試料容器移送装置(サンプルテーブル)上に配列されている総ての試料の第1次

測定が完了した後に、データアラームが発生した各試料についてまとめて実行することも可能である。

ランダムトラブルが(A)群の場合は、第1次測定と同量の試料を反応容器に採取して再検測定すればよい。しかし、ランダムトラブルが(B)群の場合は、ステップ110、111へ進み、サンプリング位置に位置づけられた試料容器から特定の反応容器に一旦試料を移し、そこで適正な倍率となるように希釈液を加えて混合して自動希釈をした後、希釈された試料の所定量(一般的には第1次測定の場合と同量)を新たな反応容器に採取して、再検測定する。

ランダムトラブルが(B)群の場合は、ステップ110で最適希釈倍率が計算される。これは、第1次測定の測定結果を解析して各分析項目毎に最適の希釈倍率を自動的に決定する。この希釈倍率をもってステップ111で試料が希釈され、その希釈試料について再検測定が行われる。希釈倍率は、各分析項目毎に測定できる上限濃度と、重

発する(ステップ114)。

(B)群ランダムトラブルに関しては、まれに再検測定結果にも再び同一アラームが発生することがある。この場合は、ステップ113からステップ115へ動作が進む。すなわち、重症疾患時にその項目が上昇し得る最大限度を考慮して前述のような再検時の希釈倍率を決定しても、例外的に異常な高濃度(高活性)を呈することもまれにある。この場合希釈倍率を再検測定時のさらに例えば5倍して再々検測定を実行する。この場合も再検測定時の場合と同様に試料を希釈し、測定処理をする(ステップ115)。

ステップ115のあと、ステップ117で残検体の有無が判断され、有ればステップ105へ戻る。残検体が無ければステップ118で分析装置の動作が終了することになる。

再測定、再々測定の結果に必要な応じて希釈率を乗じて第1回目の測定結果を修正して最終報告書を出力するなど結果の自動処理を行なう。

再検及び再々検の測定データの内、(A)群に

症状発時にその分析項目が上昇し得るおよその濃度を考慮して、オペレータがあらかじめ分析項目毎に入力しておくことも可能である。

次に、再検測定された結果が判定され処理される。ステップ112は前述したステップ106と同様であり、ステップ113は前述したステップ107と同様である。再検測定の結果について、各種ランダムトラブルに対応するデータアラームが発生しなければ、再検測定結果は信頼し得るので、次以降の試料に対する第1次測定を継続するようにステップ117を経てステップ105へ戻る。ステップ117で残検体無しであれば、ステップ118により分析装置の動作が終了する。

(A)群ランダムトラブルが再び再検測定時に発生する可能性は極めて希である。但しサンプル不足に対するアラームは再発する可能性がある。これはオペレータの検体試料の採取ミスやセットミスによるもので、第1次測定と再検時測定の両方にこのアラームが出力された場合は再々検を行わずCRT画面などによつてオペレータに警告を

属するものはそのまま良いが、(B)群に属するものは測定結果に希釈倍率を乗じて最終濃度を出力しなければならない。また測定を終了後、報告書をプリントアウトする場合は、再検及び再々検のデータを第1回目の他の項目の結果合成して報告書を作成するデータ編集機を有することが望ましい。またあらかじめ項目別に、ある上下の範囲を定め、例えばデータアラームは発生しなくても測定値が該上下の範囲外のものについても(A)群ランダムトラブルとして再検するようにプログラムすることも可能である。但しこの範囲を余り狭めると(例えば正常値と一致させるなど)不必要な再検が多くなり不利となる。

#### 【実施例】

本発明の一実施例の概略構成を第2図に示す。この第2図の自動分析装置によつて第1図に示した方法が実行される。この装置は、両方向に回転可能なサンプルテーブル2と反応テーブル8を有し、反応容器18の列は、試料添加位置、試薬添加位置、測定位置および洗浄位置を通るように移

送される。第1試薬添加後からの各試料の各分析項目の反応過程は、全領域にわたって一定間隔で順次測光される。各部の動作を制御し結果を判別する制御装置は、制御部24とコンピュータ28を備えている。

第2図の装置は、被検試料や標準試料を採取した所定数の検体容器1をセットでき、正転あるいは逆転して任意の位置で停止し得るサンプルテーブル2を備え、透光性の測光セルを兼ねた所定数の反応容器18を装着でき、正転あるいは逆転して任意の位置で停止できる反応テーブル8を備え、試料シリンジ機構16と配管で連通されており、サンプルテーブルの一定位置(内、外の2ヶ所の場合もある)の試料容器から所定量の試料液を吸入し反応テーブルの一定位置にある反応容器中に吐出するか、または該位置の所定の反応器中に、ノズル4内に吸入した試料液を希釈液(脱イオン水または生理食塩水)で希釈吐出した後、その希釈試料の一定量を再吸入し、該位置にて別な反応容器中に吐出する試料ピペッティング機構6を

備え、吸入吐出ノズル4と、所定量の試料又は希釈試料が採取された各反応容器が所定の位置に進行停止した時に、試薬分注用シリンジ機構21と配管で連通された第1試薬分注機構9及び試薬吸入吐出ノズル5と第2試薬分注機構10及び試薬吸入吐出ノズル11とによつて、保冷库27中にセットされた第1試薬群22と第2試薬群23の中から必要な試薬を反応容器に選択的に分注する試薬分注システムを備えている。

また、この装置は、各反応容器の内容液を攪拌する攪拌機構19と、光源13と回折格子14と複数のシリコン光半導体16を含む分光部12とが反応テーブル8を挟む形でセットされた光度計を有し、反応テーブル8が回転する時に全ての反応容器の吸光度を測定項目(各容器)毎に予め入力された所定の主波長及び副波長で測定することができる。さらに、その測光系の波長選択や信号の処理をするマルチプレクサー、LOGアンプ、A/D変換器等を含む測光系制御部24と、洗浄用往廃水機構20と配管で連通され測定を終了し

た各反応容器を洗浄して再使用に供するための洗浄機構17と、反応テーブル8の下部に設置され各反応容器を一定温度例えば37℃に保つ恒温槽3及びこれに連通する恒温水循環器7と、分析装置各部の機構系を制御した測定結果の演算や前記の再検判別をしたり、オペレータが各種測定条件を入力したりするための主制御装置28と、出力用プリンタ25と、CRTスクリーン26を備えている。

第2図の実施例装置は、各サイクル毎に反応テーブル8が1回転と1反応容器(1ピンチと称する)回転して停止するのに連動して、試料採取、第1試薬及び第2試薬の添加、攪拌、洗浄と測光(測光は回転時に実行される)の各動作が行なわれる。

この装置では、前述の自動再検を可能ならしめるため、反応テーブル、試料採取用ピペッティング機構、洗浄機構及びサンプルテーブルの動作が従来の装置とは異なるように構成されている。

反応テーブルと試料ピペッティング機構及び洗

浄機構の動作の詳細を第2図と第3図を参照して説明する。この反応テーブル8は、1サイクル中に本来の試料採取のためと必要に応じてその試料を希釈するためとの2回の停止時を有する特徴がある。

第3図(A)に示すように、あるnサイクル目の第1停止時には、そのサイクルで測定すべき検体の必要量が試料ピペッティング機構6のノズル4内に採取されているが、この測定が第1回目の測定あるいは(A)群ランダムトラブルの再検測定なら試料をそのままノズル4内に保持し、(B)群ランダムトラブルの再検または再々検なら反応テーブル8上のNo5の反応容器中に所定倍率をもたらす量の希釈水(脱イオン水や生食水)と共に一旦希釈吐出し、その後希釈試料の一定量をノズル4内に再吸入する。すなわち各サイクルの第1停止時には反応テーブルはそのサイクルで本来試料が採取されるべきNo1の反応容器より少くとも洗浄に必要な容器数分(本例では4ヶ)手前の容器がノズル下部にあるように停止している。こ

の第1停止時には既に測定を終了した(本例では1サイクル20秒で31サイクルで終了する…反応時間10分)反応容器4ヶが洗浄機構下にあり、洗浄される(全ての使用済み反応容器は4サイクル間に4回洗浄される)。

次いで、反応テーブル8は4容器分逆転し、第3図(B)の第2停止時にはピペティング機構ノズル4内の所定量の試料又は希釈試料が、№1の反応容器中に採取される。この時同時に希釈に使用された可能性のある反応容器5は洗浄機構下にあり洗浄される。希釈に使用された反応容器も、使用されない容器もすべて4サイクルの間に4回洗浄されて本来の試料採取に供される。またこの第2停止時には同図D、Fに示すように第1試薬、第2試薬の添加や攪拌も実行される。

次いで反応テーブルは、1回転と逆転した容器数+1容器分正転して、第3図(C)のような次のサイクル、 $n+1$ サイクル目の第1停止時の状態になる。この回転時にすべての反応容器の吸光度が前述のように各々に適した2波長法で測定さ

れ、制御部では必要な容器の吸光度が記憶され、濃度演算に供される。

すなわち上記の動作が各サイクル毎に繰返され第3図(A)～(F)…のように進行するが、これに伴って前記サンプルテーブル8は必要に応じて再検あるいは再々検すべき検体がノズル4下に来るように逆転したり、再び第1回目の測定を継続すべき検体がノズル4下に来るように正転したり、任意に制御される。

なお第2図の装置は、1サイクルを20秒で、第1、第2停止時は各4秒、逆転1秒、正転11秒で反応テーブルを制御した。また反応容器18は硬質珪子で形成し、光路長6mmのものを48個装着し、31個を常に測定に(10分反応)、4個を測定終了後の洗浄に、5個を試料希釈とその後の洗浄に、1個を試料又は希釈試料の採取位置に使用している。残り7個は測定終了から洗浄までの間の予備とした。

すなわち第2図の装置は、各サイクル毎にその停止位置によつて、反応テーブル8を試料の希釈

からその容器の洗浄工程と、該希釈した試料あるいは希釈しない試料を採取して必要な試薬を添加して測定を行い、測定終了後の容器を洗浄する工程との2つの工程を単一の機構系で実行できる。もちろん、洗浄機構を2ヶ所に設けたり、希釈するためのピペティング機構と最終採取のピペティング機構を別々に設けるなどの変形も可能である。

次にランダムトラブルの監視例について説明する。(A)群に属するランダムトラブルは、前述しないように5種類ある。

(A)群ランダムトラブルの内、最初の「試料不足又は試料吸入不良」は、従来の既存の技術で検知される。その代表的な例は電気抵抗(導電率)を測定する方法である。一般的には試料を吸入、吐出するサンプリングノズルと他の導電性センサの間に適当な電圧(交流でも直流でも可能)を印加し、サンプリングノズルがサンプルカップ中に下降した時点で該ノズルと該センサの間の抵抗(導電率)を測定する方法が用いられている。好

ましくは抵抗値が小さくなつたらすなわちノズルとセンサの両方が試料中に挿入されたらノズルセンサの下降を停止し、必要な試料量をノズル内に吸引する。センサはノズル先端が濃度の深さで試料中に入るように、その先端がノズル先端より2～3mm上方に位置するように調整される。さらに好ましくは、試料を吸入した後にノズルとセンサ間の抵抗値を再度確認して、ノズル先端が確実に試料中に入っていることを確かめることが有効である。いずれにしても、血清試料の表面の気泡やノズル移動機構の動作ミス、オペレーターの試料採取およびセットのミスなどこの分類に属するデータアラームを一括してサンプリング不良アラームとして(A)群に分別できる。

次に(A)群ランダムトラブルの「吸光度オーバー」を説明する。

特定の検体の特定の項目の測定時に、その吸光度が異常に高くなつた場合、すなわちその吸光度が装置の測光系の測定限界である吸光度2.0よりも高くなつた場合に、その原因は(A)群に属

するものと(B)群に属するものとの両方のランダムトラブルがある。すなわち、測定中の反応容器に気泡や異物が存在した場合、インキュベータを含む測定光路のどこかに気泡や異物が存在した場合などは(A)群に属する。一方、検体中の目的物質(被測定物質)の濃度が著しく高いため、測定不能となるほど吸光度が上昇する(B)群に属するランダムトラブルもある。故にこの(A)群と(B)群の区別が必要である。

この両群のトラブルは、2波長測光法において、主波長を目的物質の吸収のピーク附近に設定し、副波長をその吸収帯のできるだけ近くでかつその吸収が全く無いかほとんど無い領域に設定し、2波長吸光度と共に主波長と副波長の各々単独の吸光度をチェックすることによつて、簡単に効率良く分類することができる。その方法を第4図で説明する。第4図の吸収波形41のように測定時に主波長 $\lambda_1$ の吸光度が測定限界の2.0を越えた時、副波長 $\lambda_2$ の吸光度も増大している場合は、(A)群ランダムトラブルであると判定できる。このよ

うな吸収波形41は、測定容器の透光部分に気泡が付着した場合に現れる。

第4図における副波長 $\lambda_2$ が限界値2.0の約半分の1.0を越えたら(A)群とするというようこの判定はかなりラフでも良いが、好ましくは各測定項目毎に(A)群ランダムトラブルとする副波長の限界値を入力することが理想的である。

一方、目的物質が本来高濃度(高活性)のために主波長 $\lambda_1$ の吸光度が測定限界の2.0を越える場合には、第4図の吸収波形42のように副波長 $\lambda_2$ の吸光度は上昇せず、副波長が限界値を越えることは全く無い。

次に(A)群ランダムトラブルの「ノイズ」と「直線異常」の監視例を説明する。これら2つのランダムトラブルは、レートアツセイにおいて発生するデータアラームで、吸光度の変化量を測定中に、気泡、異物、電気的ノイズ、攪拌の不良、急激な温度変動などの理由によつて発生するものである。

第5図を参照して、この種のランダムトラブル

の検知法を説明する。ノイズの検知法としては種種の方法が考えられるが、その代表的な方法は、各測定値から最小2乗法によつて近似直線を求め、次に基づいて単位時間当りの吸光度変化を求める。曲り $\epsilon$ は、

$$\epsilon = \frac{|\Delta A_F - \Delta A_B| \times 2}{(\Delta A_F + \Delta A_B)}$$

ここで、 $\Delta A_F$ および $\Delta A_B$ は、第5図のようにして求められる。この場合、各測定値から近似直線への偏差の2乗和の平方根( $\sigma$ と表示する)が各測定項目別に予め入力されたノイズレベル許容値を越えた場合にノイズアラームが測定値と共に出力される。この他に各測光値間の移動差を算出し、最大移動差と最小移動差の差分と平均移動差の比が例えば $\pm 10\%$ を越えたらノイズアラームを出力するなどの方法がある。

直線性異常の検知の代表的な方法は、各項目毎に予め入力された全領域で単位時間当りの吸光度変化量を求めると同時に、第5図で示したようにその領域の前半部分と後半部分で単独に単位時間

当りの吸光度変化 $\Delta A_F$ 、 $\Delta A_B$ を求め、その差が予め項目別に入力された限界値を越えた場合に直線性異常のデータアラームが測定値と共に出力されるものである。

次に(A)群ランダムトラブルの「試薬添加不良」の検知法を説明する。

また、試薬添加不良の検知は、最近の半導体応用の小形圧力センサーを試薬ビベツティング流路の一部分に適用し、シリンジの吸入時と吐出時の圧力をチェックすることによつて確実にできる。第6図(イ)、(ロ)に示したようにシリンジのストローク動作の全領域に互つて負圧(吸入時)または陽圧(吐出時)がほぼ一定値を保つ場合は正常(実線61)であるが、空気混入の場合やつまりのある場合は一定値を保たないため、異常(破線62)となり、データアラームが出力される。

(B)群に属するランダムトラブルは、前述したように3種類ある。

第1は、基質などの反応物質の不足に基づく



「反応限界オーバー」である。これはレートアツセイの場合のアラームであり、さらに吸光度減少法の場合を吸光度上昇法の場合がある。いずれも各測定項目毎に限界吸光度を予め入力し、さらに各検体別に含まれる妨害成分によつて限界吸光度を補正し、検体測定時の終点吸光度が上記補正済み限界吸光度以下（吸光度減少法の場合）または以上（吸光度上昇法の場合）になった場合に、反応限界オーバーのアラームを出力する。なお第2図のようにターンテーブル方式の反応テーブルを用いて反応開始後の広い領域に亘つて多点測光を行う方式の自動分析装置においては、終点吸光度は最大反応時間における吸光度でなく、反応開始後で単位時間当りの吸光度変化を求めるのに必要な最短時間における吸光度を言う。

レートアツセイにおいて基質不足、反応限界値オーバーが発生した場合、反応開始から反応限界値に達するまでの時間と活性値測定に必要な最短時間の比より最適希釈倍率が求められる。これについて、第7図を参照して説明する。第7図は吸

光度減少法の場合を示しており、所定時間間隔で測光データを得ている。反応開始後2回目の測定点でほぼ限界吸光度に達し、3回目で反応限界オーバーとなる。計算に必要な最短時間を得るには4点の測定点が少なくとも必要である。再検測定時の希釈倍率は、必要な測定点の最小数4と有効測定点数2との関係より、計算  $((4-1)/(2-1) = 3)$  して希釈倍率を3倍にすることが決定される。

次に(B)群ランダムトラブルの「吸光度オーバー」について説明する。

吸光度オーバーは吸光度上昇法を用いるエンドポイントアツセイにおけるデータアラームである。吸光度上昇法を用いるレートアツセイにおいては限界吸光度が測光系の測定限界以下に設定されるので吸光度オーバーのデータアラームは出力されない。

気泡や異物による(A)群の吸光度オーバーとは第4図のように副波長の吸光度も上昇しているかどうかで判別できる。副波長は前述のように

(A)群と(B)群の判別のためには無吸収帯で充分であるが、(B)群ランダムトラブルの再検時の至適希釈率を算定するためには、わずかの吸収のある例えば最大吸収帯の  $1/10 \sim 1/20$  程度の吸収を有する波長域に設定するのが好ましい。

第8図に示すようにエンドポイントアツセイにおける吸光度オーバーに対しては、主波長は目的物質の吸収スペクトルの最大吸収帯に、副波長を主波長の  $1/10 \sim 1/20$  の吸収を有する吸収帯に設定し、主波長が吸光度オーバーになった(B群ランダムトラブル)場合、副波長の最終到達吸光度より希釈率を求めることが可能である。測定途中の反応曲線上で主波長が例えば吸光度2.5を越えて測定不能となった場合、副波長の最終到達吸光度Dから再検測定時のための適正希釈率を求める。第8図の例では、Dが0.5であり、主波長による吸光度値を2.0以下にするには、希釈率を3~4倍にすればよい。

次に(B)群ランダムトラブルの「プロゾーン」

について説明する。これは、免疫血清検査を自動分析装置に適用した場合の抗原過剰に起因するデータアラームである。すなわち、このトラブルは、試料中の抗原濃度が試薬中の抗体物質に比較して高いために生ずるもので、本来は前述の基質不足によつて生ずる反応限界値オーバーと同一のものであるが、その検知法が全く異なるため別なランダムトラブルとして処理する方が好ましい。

プロゾーンが生じた場合の最適希釈率は、第9図に示すように、第1試薬で試料中の抗原濃度を測定した後、第2試薬として一定濃度の抗原を添加した後の測定値の差(プロゾーンが発生するとこの差は負になる)の大きさより決定される。この場合予め各項目毎に誤差と最適希釈倍率の関係を入力しておく必要がある。

次に、第2図の自動分析装置に適用する測定条件入力方法を説明する。例えば、GOT、GPT、ALP、TP、ALB等の各分析項目が各試料毎に入力され、測定条件が入力される。第10図には、グルタメート・オキザロアセテート・トラン

スアミナーゼ (GOT) の条件入力例を示す。  
 測定方式と演算に使用する測光点の範囲 (ASSAY CODE)、検体採取量 (SAMPLE VOLUME)、試薬添加量 (R1, R2 VOLUME) 主波長と副波長 (WAVELENGTH 1, 2) 試薬ブランクと標準液の濃度 (BLK・STD・CONC.)、Kファクター、正常値範囲 (NORMAL RANGE L, H) などが従来とほぼ同じように入力される。但し検体採取量は従来と異なり、実際の採取量の他に再検時及び再々検時の希釈倍率が入力される。第10図のGOTの例で言えば測定時の検体 (第1回目は検体そのまま、再検及び再々検では希釈された検体) の採取量は  $20\mu\text{L}$  であり、再検時には検体が5倍に、再々検時には20倍に自動希釈される。この他に、(A) 群データアラームの限界値として、NOISE LIMIT, LINEAR LIMIT, REACTION LIMIT (反応限界) が入力できる。さらに、データアラームが出力されなくても、その測定値が正常範囲を大きく越えたものを (A) 群ランダムトラブルと同一条件で再検するため、RERUN LIMIT の低 (L) と高

件を例にすると、通常の第1回目測定や (A) 群トラブルの再検ではマイクロシリンジのみが動作して  $20\mu\text{L}$  の試料を採取し、(B) 群ランダムトラブルの再検では希釈シリンジも動作して  $20\mu\text{L}$  の試料を  $80\mu\text{L}$  の希釈液で希釈した後その  $20\mu\text{L}$  が最終的に採取される。同再々検では  $20\mu\text{L}$  の試料を  $480\mu\text{L}$  の希釈液で希釈した後その  $20\mu\text{L}$  が採取される。最終採取量はGOTでは  $20\mu\text{L}$  であつたが、項目別に入力された第10図のSample vol. で制御されることは言うまでもない。

なお、第10図で入力される (B) 群ランダムトラブルの再検時の希釈倍率は、通常5倍程度が割合が良い。これはほとんどの酵素で  $15,000\text{IU}/\text{L}$  から  $25,000\text{IU}/\text{L}$  までを測定でき、尿素窒素  $1\text{g}/\text{dL}$  を測定できる。再々検時の最大希釈率26倍は酵素類で  $100,000\text{IU}/\text{L}$  尿素窒素で  $5\text{g}/\text{dL}$  まで測定でき、これを越えるような検体は存在しない。

第12図は本装置のモニタリングチャートの一

(H) が入力できる。

第11図には、試料の自動希釈ピペッティングを行うための試料ピペッティング機構と試料採取シリンジ機構との図を示した。すなわち本機構は、前述したピペッティング機構6及びそのノズル4が配管によつて試料用マイクロシリンジ29と希釈用シリンジ32に連通されている。希釈用シリンジ32は3方切換弁31を有し、瓶36中の希釈液 (脱イオン水又は生食水) を吸入して、前述した試料の希釈を行うが、ピペッティング動作終了後のノズル4内に残留する試料の汚れの洗浄にも利用される。両方のシリンジは各々ラックピニオン駆動部30、33と駆動用パルスモータ34、35によつて動作する。マイクロシリンジは最大量  $20\mu\text{L}$  で  $0.1\mu\text{L}$  単位で、希釈シリンジは最大値  $500\mu\text{L}$  で  $1\mu\text{L}$  単位で動作する。

試料希釈の場合のマイクロシリンジの吸入量は最大量  $20\mu\text{L}$  に制御される。したがつて本機構による再検、再々検時の最大希釈量は26倍である。すなわち、第10図で示したGOTの測定条

部を示した。35番の検体のLDHの測定結果には、直線性異常のLinearのデータアラームが、また36番のLDHとHBDは測定不能で反応限界オーバーのデータアラームが出力されている。これらに対する再検は自動的に前述の如く66番のサンプルの後に割込み測定されて、再検結果 (いずれも正常) として出力されている。もちろん、測定後の報告書出力ではこれらの再検データは本来の35番、36番の位置に編集されて出力されることは言うまでもない。

次に第2図の実施例によつてもたらされる効果について説明する。

60検体、680項目のロングラン (第1回目測定のみで約4時間) の結果、再検率は項目換算で202件を数えた。その内容は (A) 群ランダムトラブル140件で、その内データアラームは出力されないが測定値が第10図のRERUN LIMITをオーバーしたものが125件、残りの15件がデータアラームによるものであつた。(B) 群ランダムトラブルは62件で、LDH, CPK,

AMY, GOT, GPTなどの酵素と尿酸窒素、クリアチニン、尿酸で60件を占めた。

再検結果は全て良好で再々検は無く、再検を含めた所要時間は5時間であった。これを従来の機種で実行すると、第1次測定結果をオペレータがチェックし、必要な検体を選別して再セットし、また必要に応じて用手法で検体の希釈を行なったりするので所要時間は8～10時間を要する。すなわち、この実施例によれば、検査室のルーチンワークの人手と所要時間を半減できる。

#### 〔発明の効果〕

本発明によれば、各試料に主たる特定の測定結果の内、不良なものの原因に応じて当該試料の再処理を自動的に行うことができる。

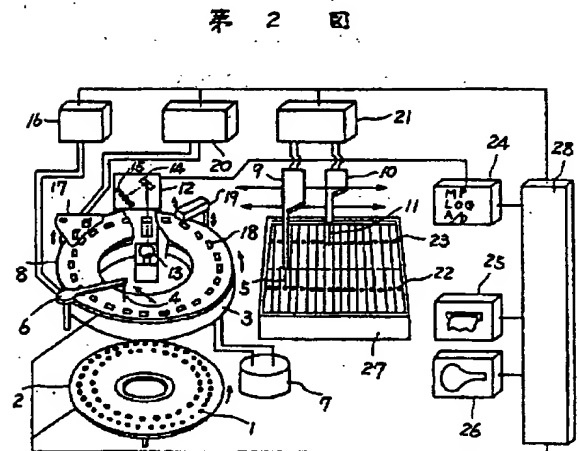
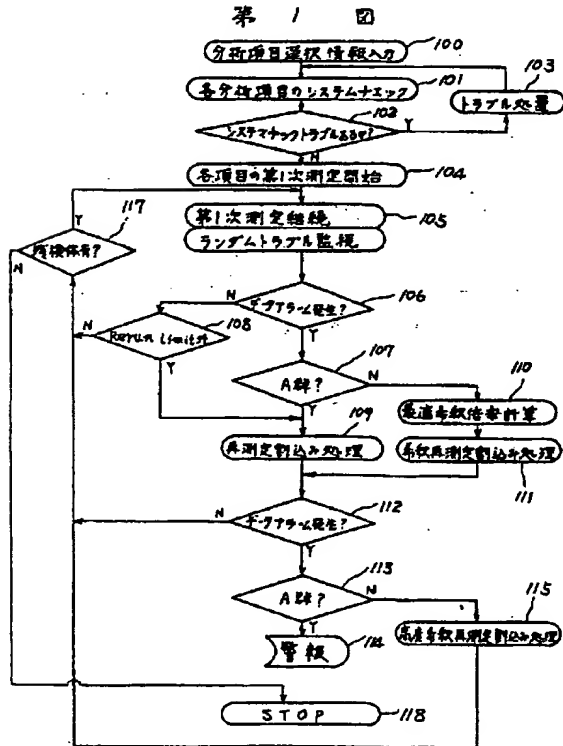
#### 4. 図面の簡単な説明

第1図は本発明の一実施例で実行される動作のフローチャートの例を示す図、第2図は本発明の一実施例の概略構成を示す図、第3図は試料自動希釈の動作説明図、第4図は吸光度オーバーのランダムトラブル検知法の説明図、第5図は直線性

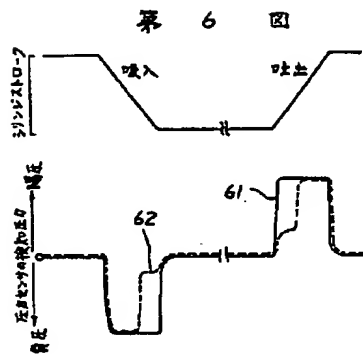
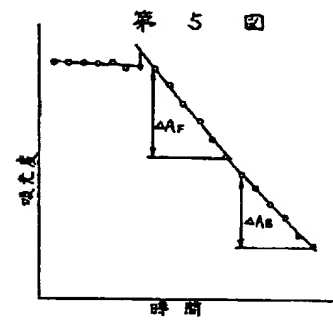
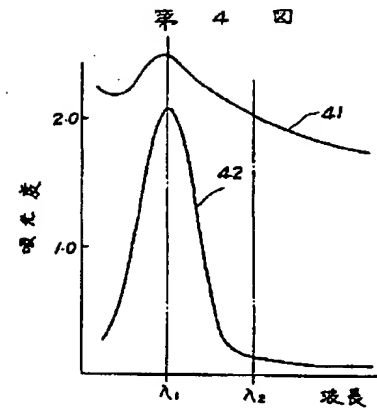
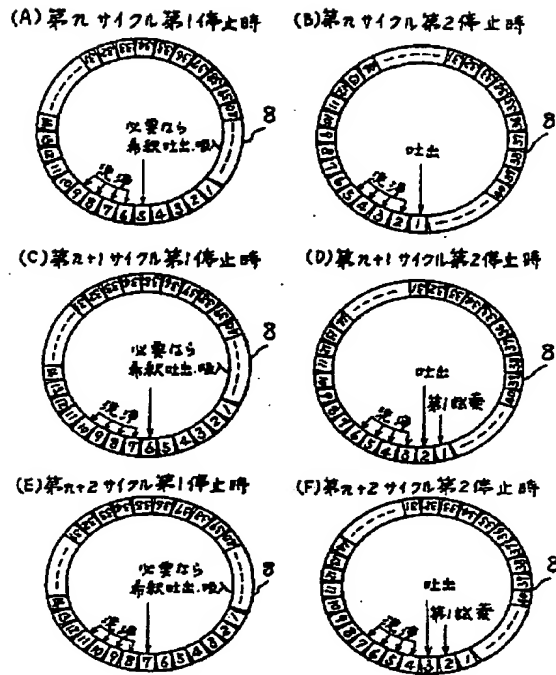
異常の検知法の説明図、第6図は試薬添加不良の検知法の説明図、第7図は反応限界オーバー時の希釈倍率の求め方の説明図、第8図は吸光度オーバー時の希釈倍率の求め方の説明図、第9図はブローゾン発生時の希釈倍率の求め方の説明図、第10図は測定条件の入力例を示す図、第11図は試料採取機構の動作説明図、第12図はデータアラームが出力された出力例と試料再処理後のモニタリングチャートの例を示す図である。

1…試料容器、2…サンプルテーブル、4…試料用ノズル、6…試料ピペティング機構、8…反応テーブル、18…反応容器、24、28…制御装置、29…試料用マイクロシリンジ、32…希釈液用シリンジ、36…希釈液槽。

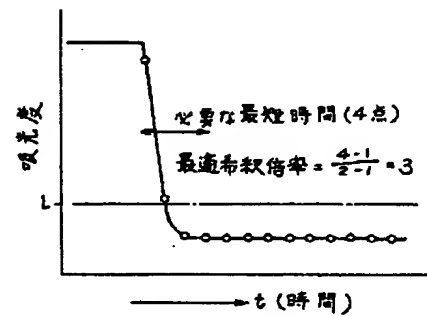
代理人 弁理士 小川勝男



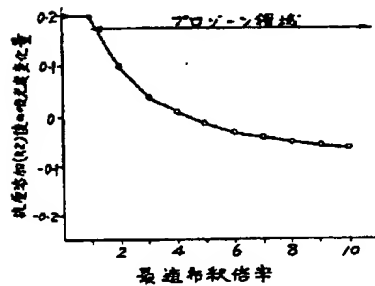
第 3 図



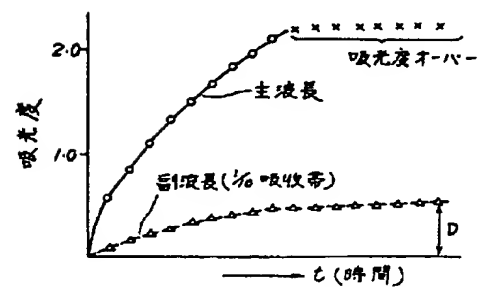
第 7 図



第 9 図



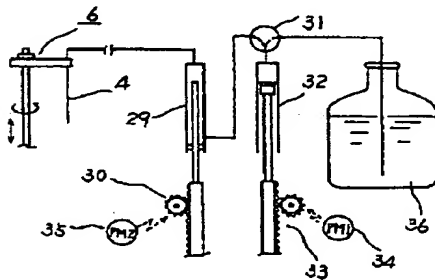
第 8 図



## 第 10 図

CHEMISTRY PARAMETERS	
TEST NAME	QOT
ASSAY CODE	RATE-11-31
SAMPLE VOLUME	20-5-20
R1 VOLUME	400
R2 VOLUME	50
WAVELENGTH 1	415
WAVELENGTH 2	540
SLK. CONC.	0
STD. CONC.	0
K FACTOR	5952
NORMAL RANGE L	T
NORMAL RANGE H	35
RERUN LIMIT L	0
RERUN LIMIT H	100
NOISE LIMIT	10
LINEAR LIMIT	10
REACTION LIMIT	3000

## 第 11 図



## 第 12 図

TEST NAME	QOT
ASSAY CODE	RATE-11-31
SAMPLE VOLUME	20-5-20
R1 VOLUME	400
R2 VOLUME	50
WAVELENGTH 1	415
WAVELENGTH 2	540
SLK. CONC.	0
STD. CONC.	0
K FACTOR	5952
NORMAL RANGE L	T
NORMAL RANGE H	35
RERUN LIMIT L	0
RERUN LIMIT H	100
NOISE LIMIT	10
LINEAR LIMIT	10
REACTION LIMIT	3000

TEST NAME	QOT
ASSAY CODE	RATE-11-31
SAMPLE VOLUME	20-5-20
R1 VOLUME	400
R2 VOLUME	50
WAVELENGTH 1	415
WAVELENGTH 2	540
SLK. CONC.	0
STD. CONC.	0
K FACTOR	5952
NORMAL RANGE L	T
NORMAL RANGE H	35
RERUN LIMIT L	0
RERUN LIMIT H	100
NOISE LIMIT	10
LINEAR LIMIT	10
REACTION LIMIT	3000